

特別講演

主催 埼玉医科大学 リウマチ・膠原病科, 後援 埼玉医科大学 卒後教育委員会

平成19年5月10日 於 埼玉医科大学 第四講堂

制御性樹状細胞による免疫応答制御と免疫疾患治療への可能性

佐藤 克明

(理化学研究所 横浜研究所 免疫・アレルギー科学総合研究センター 樹状細胞機能研究チーム)

樹状細胞は樹状突起を有する系統マーカー陰性 MHC class II 陽性の抗原提示細胞であり, 造血幹細胞よりミエロイド系やリンパ球系分化経路を経て未熟樹状細胞へ分化し, さらに成熟樹状細胞に至る。生体において, 樹状細胞は分化系列(ミエロイド系 v.s. リンパ球系)や成熟段階(未熟 v.s. 成熟)の異なる多様なサブセットとして, 末梢非リンパ組織やリンパ組織に広く存在している。微生物, ウイルス, 異物等の外来抗原に侵襲された末梢炎症組織では, 未熟樹状細胞がこれらをマンノースレセプターや toll-like receptor (TLR) 等の pattern-recognition receptor (PRR) により捕食して成熟樹状細胞へ分化し, 所属二次リンパ組織に移行する。さらに, 成熟樹状細胞はナイーブ T 細胞に抗原刺激と共刺激を与え, 抗原特異的エフェクター T 細胞を分化誘導し一次免疫応答を惹起する。このように樹状細胞は自然免疫と獲得免疫を繋ぐ最も強力な抗原提示細胞であることから natural adjuvants と呼ばれており, その臨床応用例として成熟樹状細胞を用いた癌ワクチン療法の臨床試験が進められている。一方, 従来, 未熟樹状細胞は成熟樹状細胞へ至る分化段階としてのみ捉えられてきたが, 定常状態での末梢性免疫寛容におけるその役割が明らかになりつつある。このように樹状細胞は細胞系統多様性や機能可塑性に基づいて免疫応答の惹起・増強や免疫寛容の誘導に関与し, さらに, 癌, 感染症, 免疫疾患では樹状細胞の量的・質的動態変化が疾患病態の発症・増悪に関わることが知られている。

我々は免疫疾患の治療に応用可能な T 細胞機能制御能を有する樹状細胞の作製を目的としてヒトとマウスの樹状細胞の改変を試み, 炎症環境においても比類無い T 細胞機能制御能を示す制御性樹状細胞を作製

した。これら制御性樹状細胞は成熟樹状細胞と同様に MHC 分子の高い発現が認められるが, 共刺激分子の発現は著しく低下している。マウスにおいて制御性樹状細胞を用いた免疫細胞療法は急性移植片対宿主病, 自己免疫疾患, アレルギー性喘息モデルにおいて抗原特異的アナジー CD4⁺ T 細胞や制御性 T 細胞の誘導を介した治療効果を示す。さらに, マウス敗血症モデルにおいて制御性樹状細胞は IL-10 の産生を介してマクロファージの炎症性サイトカインの産生を阻害し, 延命効果を示す。

今後, これらの研究成果を踏まえて, ヒト制御性樹状細胞を用いた免疫細胞療法の免疫疾患への臨床応用に向け, ヒト制御性樹状細胞の安全性を含めた大量調整法の確立, 該当免疫疾患の選定, 治療プロトコールの作成等の必要があると考える。

文 献

- 1) K Sato, N Yamashita, M Baba, and T Matsuyama. Regulatory dendritic cells protect mice from murine acute graft-versus-host disease and leukemia relapse. *Immunity* 2003;18:367.
- 2) K Sato, N Yamashita, M Baba, and T Matsuyama. Modified myeloid dendritic cells act as regulatory dendritic cells to induce anergic and regulatory T cells. *Blood* 2003;101:3581.
- 3) S Fujita, K Seino, K Sato, Y Sato, K Eizumi, N Yamashita, M Taniguchi, and K Sato. Regulatory dendritic cells act as regulators of acute lethal systemic inflammatory response. *Blood* 2006;107:3656.

(文責 佐藤克明, 秋山雄次)